▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebvallo® $2{,}8 \times 10^7 – 7{,}3 \times 10^7$ lebensfähige T-Zellen/ml Injektionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Ebvallo® (Tabelecleucel) ist eine allogene, für das Epstein-Barr-Virus (EBV) spezifische T-Zell- Immuntherapie, welche auf EBV-positive (EBV^+) Zellen abzielt und diese unter HLA-(Humanes- Leukozyten-Antigen-)Restriktion eliminiert. Tabelecleucel wird aus T-Zellen hergestellt, die von geeigneten menschlichen Spendern gewonnen werden. Jede Charge von Ebvallo® wird auf Spezifität der Lyse von EBV^+-Zielzellen, T-Zell-HLA-Restriktion der spezifischen Lyse und niedrige Alloreaktivität getestet. Eine Ebvallo®-Charge wird für jeden Patienten aus dem vorhandenen Produktbestand auf Grundlage einer geeigneten HLA-Restriktion ausgewählt.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 1 ml entnehmbares Volumen an Ebvallo® in einer Konzentration von $2{,}8 \times 10^7 – 7{,}3 \times 10^7$ lebensfähigen T-Zellen/ml Injektionsdispersion. Das Chargeninformationsblatt zu Ebvallo® enthält quantitative Informationen zur tatsächlichen Konzentration, zum HLA-Profil und zur Dosisberechnung für das Arzneimittel. Das Chargeninformationsblatt liegt dem Transportbehältnis von Ebvallo® bei.

Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen in jedem Umkarton (zwischen 1 Durchstechflasche und 6 Durchstechflaschen) entspricht dem Dosierungsbedarf für jeden einzelnen Patienten, abhängig vom Körpergewicht des Patienten (siehe Abschnitte 4.2 und 6.5).

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion.
Eine durchscheinende, farblose bis leicht gelbliche Zelldispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ebvallo® wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV^+ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ebvallo® sollte unter Aufsicht eines in der Krebsbehandlung erfahrenen Arztes in einem kontrollierten Umfeld verabreicht werden, in dem angemessene Einrichtungen für die Behandlung von Nebenwirkungen, einschließlich solcher, die Sofortmaßnahmen erfordern, zur Verfügung stehen.

Dosierung

Die Behandlung besteht aus mehreren Dosen zur Injektion, die eine Dispersion lebensfähiger T-Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen enthalten.

Die empfohlene Dosis Ebvallo® enthält 2×10^6 lebensfähige T-Zellen je Kilogramm (kg) Körpergewicht des Patienten.

Berechnung der Dosis

Patientengewicht (kg) × Zieldosis (2×10^6 lebensfähige T-Zellen/kg) = Zu verabreichende lebensfähige T-Zellen
Zu verabreichende lebensfähige T-Zellen ÷ tatsächliche Konzentration (lebensfähiger T-Zellen/ml)* = erforderliches Volumen der aufgetauten Zelldispersion (ml)**

* Die Angaben zur tatsächlichen Zellkonzentration pro Durchstechflasche sind dem beiliegenden Chargeninformationsblatt und dem Umkarton zu entnehmen.

** Volumen der aufgetauten Zelldispersion erfordert eine Verdünnung, siehe Abschnitt 6.6.

Hinweis: Die Konzentration der lebensfähigen T-Zellen auf dem Chargeninformationsblatt und dem Umkarton ist die tatsächliche Konzentration der einzelnen Durchstechflaschen. Diese kann sich von der auf dem Etikett der Durchstechflasche angegebenen Nennkonzentration unterscheiden, die nicht für die Berechnung der Dosis verwendet werden sollte. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml des abzugebenden Volumens.

Das Arzneimittel wird über mehrere 35-tägige Zyklen verabreicht, in denen die Patienten Ebvallo® an den Tagen 1, 8 und 15 erhalten, gefolgt von einer Beobachtung bis Tag 35. Etwa an Tag 28 wird das Ansprechen beurteilt.

Die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen des Arzneimittels hängt vom Ansprechen auf die Therapie ab (siehe Tabelle 1). Wird keine komplette- oder partielle Remission erzielt, können die Patienten auf eine Ebvallo®-Charge mit anderer HLA-Restriktion (bis zu 4 verschiedene Restriktionen) umgestellt werden, die aus dem vorhandenen Produktbestand ausgewählt wird.

Siehe Tabelle 1

Überwachung
Es wird empfohlen, die Vitalparameter unmittelbar vor jeder Ebvallo®-Injektion, innerhalb von 10 Minuten nach Abschluss der Injektion und 1 Stunde nach Beginn der Injektion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis
Wenn ein Patient eine Dosis versäumt, sollte die versäumte Dosis so bald wie möglich nachgeholt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1). Ebvallo® sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Behandlungsalgorithmus

Beobachtetes Ansprechen[a]	Maßnahme
Komplette Remission	Einen weiteren Zyklus Ebvallo® mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn ein Patient 2 konsekutive komplette Remissionen (maximales Ansprechen) erreicht, wird keine weitere Therapie mit Ebvallo® empfohlen.
Partielle Remission	Einen weiteren Zyklus Ebvallo® mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn ein Patient 3 konsekutive partielle Remissionen (maximales Ansprechen) erreicht, wird keine weitere Therapie mit Ebvallo® empfohlen.
Stabile Erkrankung	Einen weiteren Zyklus Ebvallo® mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn der nachfolgende Zyklus zum zweiten Mal zu einer stabilen Erkrankung führt, Ebvallo® mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen.
Krankheitsprogression	Einen weiteren Zyklus Ebvallo® mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen.
Unbestimmtes Ansprechen	Einen weiteren Zyklus Ebvallo® mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn der nachfolgende Zyklus zu einem zweiten unbestimmten Ansprechen führt, verabreichen Sie Ebvallo® mit einer anderen HLA-Restriktion.

[a] Ein vollständiges Ansprechen am Ende eines Zyklus, gefolgt von einem teilweisen Ansprechen oder einem sonstigen Ansprechen in einem der nachfolgenden Zyklen, gilt als Krankheitsprogression.

Kinder und Jugendliche
Die Dosierung und die Anwendung bei Kindern ab 2 Jahren entsprechen denen bei erwachsenen Patienten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ebvallo® bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ebvallo® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Verabreichung
- Verabreichen Sie Ebvallo® nach Verdünnung als Einzeldosis intravenös.
- Schließen Sie die Fertigspritze des Arzneimittels an den intravenösen Katheter des Patienten an und injizieren Sie über 5 bis 10 Minuten.
- Sobald Ebvallo® vollständig aus der Spritze entnommen wurde, spülen Sie die intravenöse Infusionsleitung mit ≥ 10 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion.

Ausführliche Hinweise zur Zubereitung, versehentlichen Exposition und Entsorgung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es sind die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien einzuhalten. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung sowie der Name des behandelten Patienten für den Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Produkts gespeichert werden.

Aufflackern der Tumorerkrankung (Tumor-Flare-Reaktion, TFR)

Unter der Anwendung von Ebvallo® kam es zu Reaktionen im Sinne einer TFR. Diese traten im Allgemeinen in den ersten Tagen nach der Behandlung auf. Eine TFR ist eine akute entzündliche Reaktion am Ort des Tumors/der Tumoren, die mit einer plötzlichen und schmerzhaften Größenzunahme des Tumors oder befallener Lymphknoten einhergehen kann. Eine TFR kann wie eine Krankheitsprogression aussehen.

Bei Patienten, die vor der Behandlung eine hohe Tumorlast haben, besteht das Risiko für eine schwere TFR. Abhängig von der Lokalisation des Tumors oder der Lymphadenopathie können durch die raumfordernde Wirkung, Komplikationen (z. B. Atembeschwerden und kognitive Störungen) wie eine Kompression/ Obstruktion angrenzender anatomischer Strukturen auftreten. Bei Patienten, bei denen angesichts der Tumorlokalisation potenziell Komplikationen auftreten könnten, können vor Gabe von Ebvallo® Analgetika, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) oder eine lokale Bestrahlung in Betracht gezogen werden. Die Patienten sind insbesondere während des ersten Zyklus engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines TFR zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

Nach der Behandlung mit Ebvallo® wurde über eine GvHD berichtet. Dies könnte eher mit der Verringerung oder dem Absetzen von immunsuppressiven Therapien zur Behandlung von PTLD zusammenhängen als mit einer direkten Wirkung von Ebvallo®. Der Nutzen der Behandlung mit Ebvallo® sollte gegen das Risiko einer möglichen GvHD abgewogen werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer GvHD, wie Hautausschlag, abnormer Anstieg der Leberenzyme im Blut, Gelbsucht, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutiger Stuhl, überwacht werden.

Abstoßung von Organtransplantaten

Nach der Behandlung mit Ebvallo® wurde über Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen von soliden Organen berichtet. Die Behandlung mit Ebvallo® kann das Risiko einer Abstoßung bei Empfängern von soliden Organtransplantaten erhöhen. Dies könnte eher mit der Verringerung oder dem Absetzen von immunsuppressiven Therapien zur Behandlung von PTLD zusammenhängen als mit einer direkten Wirkung von Ebvallo®. Der Nutzen der Behandlung mit Ebvallo® sollte gegen das Risiko einer möglichen Abstoßung eines soliden Organtransplantats vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Abstoßung eines Organtransplantats überwacht werden.

Abstoßung von Knochenmarkstransplantaten

Es besteht ein potenzielles Risiko einer Knochenmarkstransplantatabstoßung aufgrund humoraler oder zellvermittelter Immunreaktionen. In klinischen Studien wurde kein Fall von Knochenmarkstransplantatabstoßung berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Knochenmarkstransplantatabstoßung überwacht werden.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Nach der Behandlung mit Ebvallo® wurde über ein CRS berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines CRS wie Pyrexie, Schüttelfrost, Hypotonie und Hypoxie überwacht werden. Die Diagnose eines CRS erfordert den Ausschluss anderer Ursachen einer systemischen Entzündungsreaktion, einschließlich einer Infektion. Die Behandlung des CRS sollte im Ermessen des Arztes liegen und sich nach dem klinischen Bild des Patienten richten.

Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

ICANS wurde nach der Behandlung mit Ebvallo® berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von ICANS, wie z. B. Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Hirnödeme, überwacht werden. Die Diagnose von ICANS erfordert den Ausschluss alternativer Ursachen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Nach Injektion von Ebvallo® wurde über infusionsbedingte Reaktionen, wie Pyrexie und nicht-kardiale Brustschmerzen, berichtet. Die Patienten sollten mindestens 1 Stunde lang nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wegen des Gehalts an Dimethylsulfoxid (DMSO) in Ebvallo® können schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, auftreten.

Übertragung von Infektionserregern

Ebvallo® wird aus Blutzellen menschlicher Spender gewonnen. Die Spender werden auf relevante übertragbare Krankheitserreger und Erkrankungen wie HBV, HCV und HIV untersucht und wurden negativ getestet. Auch wenn die Tabelecleucel-Chargen auf Sterilität, Mykoplasmen und kontaminierende Erreger/Substanzen getestet werden, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern.

Einige Tabelecleucel-Chargen werden mit Zellen von Spendern hergestellt, die positiv für das Cytomegalie-Virus (CMV) sind. Alle Chargen werden getestet, um sicherzustellen, dass keine kontaminierenden Substanzen/Erreger, einschließlich CMV, nachweisbar sind. Während der klinischen Entwicklung wurde von CMV-positiven Spendern gewonnenes Tabelecleucel an CMV-negative Patienten verabreicht, wenn keine geeignete Charge von einem CMV-seronegativen Spender zur Verfügung stand. Es wurde kein Fall von Serokonversion in dieser Untergruppe beobachtet.

Daher muss das medizinische Fachpersonal, das Ebvallo® verabreicht hat, die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwachen und falls erforderlich angemessen behandeln.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspenden

Patienten, die mit Ebvallo® behandelt wurden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen zur Transplantation spenden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten vor. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten besteht bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zu einem Krankenhausaufenthalt/verlängerten Krankenhausaufenthalt, psychiatrischen Störungen, Gefäßstörungen sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen führen können. Ebvallo® sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

Immunsuppressive und zytotoxische Therapien

Bestimmte gleichzeitig oder wenig zuvor verabreichte Arzneimittel wie beispielsweise eine

Chemotherapie (systemisch oder intrathekal), Anti-T-Zell-Antikörper-basierte Therapien, extrakorporale Photopherese oder Brentuximab-Vedotin können potenziell die Wirksamkeit von Ebvallo® beeinträchtigen. Wenn Ebvallo® nach diesen Substanzen verabreicht wird, sollte vor der Gabe von Ebvallo® eine ausreichende Auswaschphase eingehalten werden.

Bei Patienten, die eine Kortikosteroid-Langzeittherapie erhalten, sollte die Dosis dieser Arzneimittel so weit wie klinisch sicher und angemessen reduziert werden. Es wird empfohlen, nicht mehr als 1 mg/kg pro Tag an Prednison oder Prednison-Äquivalent zu geben. Ebvallo® wurde nicht bei Patienten untersucht, die Kortikosteroid-Dosen von mehr als 1 mg/kg pro Tag an Prednison oder Prednison- Äquivalent erhalten.

In klinischen Studien erhielten Patienten Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus und andere immunsuppressive Therapien in der niedrigsten Dosis, die als klinisch sicher und angemessen gilt.

Anti-CD20-Antikörper

Da *In-vitro*-Untersuchungen zeigten, dass auf Tabelecleucel kein CD20 exprimiert wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Behandlung mit Anti-CD20-Antikörpern die Wirksamkeit von Tabelecleucel beeinflussen wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tabelecleucel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zu Tabelecleucel in Bezug auf eine Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Tabelecleucel auf den Fetus übertragen werden kann oder den Fetus schädigen kann, wenn es einer Schwangeren verabreicht wird. Die Anwendung von Ebvallo® in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Schwangere Frauen sind über das potenzielle Risiko für den Fetus aufzuklären.

Für eine Empfehlung bezüglich der Dauer einer Kontrazeption nach Behandlung mit Ebvallo® liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tabelecleucel in die Muttermilch übergeht. Eine Gefährdung der Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen sind über das potenzielle Risiko für den gestillten Säugling aufzuklären. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Tabelecleucel-Therapie unterbrochen/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Tabelecleucel auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ebvallo® hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, z. B. Schwindelgefühl, Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Pyrexie (31,1 %), Diarrhoe (26,2 %), Fatigue (23,3 %), Übelkeit (18,4 %), Anämie (16,5 %), verminderter Appetit (15,5 %), Hyponatriämie (15,5 %), Bauchschmerzen (14,6 %), verminderte Neutrophilenzahl (14,6 %), verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (14,6 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (13,6 %), Verstopfung (12,6 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (11,7 %), erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (11,7 %), Hypoxie (11,7 %), Dehydratation (10,7 %), Hypotonie (10,7 %), verstopfte Nase (10,7 %) und Hautausschlag (10,7 %). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, basierend auf Daten nach der Zulassung aus laufenden Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung, waren Tumor-Flare-Reaktionen (1 %), die Graft-versus-Host-Krankheit (4,9 %) und das Zytokinfreisetzungssyndrom (1,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdatenbank enthält die Daten von 340 Patienten (EBV+ PTLD und andere EBV- assoziierte Krankheiten) aus klinischen Studien, einem Expanded-Access- sowie Arzneimittel- Härtefallprogramm. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde bei 103 Patienten aus der ALLELE- Studie und der Studie EBV-CTL-201 berechnet, für die alle Ereignisse (schwerwiegende und nicht schwerwiegende) erfasst wurden. In den übrigen Studien des klinischen Entwicklungsprogramms wurden nur schwerwiegende Ereignisse erfasst.
Tabelle 2 enthält die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach der Markteinführung gemeldet wurden. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind definiert als: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); Sehr selten (< 1/10 000).

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tumor-Flare-Reaktion
Bei 1 Patient (1 %) wurde eine Tumor-Flare-Reaktion gemeldet. Es handelte sich um ein Ereignis des Grades 3, von dem sich der

Tabelle 2: Unter Ebvallo® identifizierte Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege Infektion der Haut	Häufig Häufig
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Tumorschmerzen Aufflackern der Tumorerkrankung	Häufig Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Febrile Neutropenie	Sehr häufig Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Graft-versus-host Erkrankung[a] Zytokinfreisetzungssyndrom	Häufig Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit Hyponatriämie Dehydration Hypomagnesiämie Hypokaliämie Hypokalzämie	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheit Delirium Desorientierung	Häufig Häufig Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerzen Getrübter Bewusstseinszustand Somnolenz Periphere sensorische Neuropathie	Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypotonie Hitzewallung Zyanose	Sehr häufig Häufig Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hypoxie Verstopfte Nase Keuchen Pneumonie Hustensyndrom der oberen Atemwege Pulmonale Blutung	Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Bauchschmerzen[b]	Sehr häufig
	Verstopfung	Sehr häufig
	Kolitis	Häufig
	Abdominale Distension	Häufig
	Flatulenz	Häufig
	Dyschezie	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag[c]	Sehr häufig
	Pruritus	Häufig
	Hautgeschwür	Häufig
	Hypopigmentierung der Haut	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche	Häufig
	Arthralgie	Häufig
	Rückenschmerzen	Häufig
	Myalgie	Häufig
	Arthritis	Häufig
	Steifheit der Gelenke	Häufig
	Weichteilnekrose	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	Sehr häufig
	Fatigue	Sehr häufig
	Schüttelfrost	Häufig
	Schmerzen in der Brust[d]	Häufig
	Schmerzen	Häufig
	Lokalisierte Ödeme	Häufig
	Allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands	Häufig
Untersuchungen	Verringerte Neutrophilenzahl	Sehr häufig
	Verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen	Sehr häufig
	Aspartat-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig
	Alanin-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig
	Verminderte Lymphozytenzahl	Häufig
	Kreatinin im Blut erhöht	Häufig
	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Häufig
	Verminderte Thrombozytenzahl	Häufig
	Blutfibrinogen vermindert	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Postoperative Ödeme	Häufig

[a] Graft-versus-host Erkrankung (GvHD) einschließlich GvHD im Magen-Darm-Trakt, GvHD in der Leber, makulo-papulöser Ausschlag (GvHD der Haut)

[b] Bauchschmerzen einschließlich Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Unterleibsschmerzen

[c] Hautausschlag einschließlich erythematöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, pustulöser Ausschlag

[d] Brustschmerzen umfassen muskuloskelettale Brustschmerzen, nicht kardiale Brustschmerzen

Patient erholte. Sie trat am Tag der Verabreichung auf und dauerte 60 Tage.

Graft-versus-Host-Krankheit
Eine GvHD wurde bei 5 (4,9 %) Patienten festgestellt. Zwei (40 %) Patienten hatten Grad 1, 1 Patient (20 %) hatte Grad 2, 1 Patient (20 %) hatte Grad 3 und 1 (20 %) Patient hatte Grad 4 GvHD. Es wurden keine tödlichen Ereignisse gemeldet. Vier (80 %) Patienten erholten sich von der GvHD. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der GvHD betrug 42 Tage (Bereich: 8 bis 44 Tage). Die mediane Dauer betrug 35 Tage (Spanne: 7 bis 133 Tage).

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)
Ein CRS wurde bei 2 Patienten (1,3 %) aus den Studien ALLELE und EBV-CTL-201 berichtet. Alle Patienten wiesen ein CRS des Grades 1 auf, das sich durch Fieber mit oder ohne Schüttelfrost äußerte (einschließlich eines wiederkehrenden Ereignisses nach einer nachfolgenden Dosis). Alle Patienten erholten sich wieder. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 9 Tage (Bereich: 3 bis 26 Tage), einschließlich eines wiederkehrenden Ereignisses nach zwei aufeinanderfolgenden Dosen von Tabelecleucel. Die mediane Dauer betrug 1 Tag (Bereich: 1 bis 3 Tage).

Immunogenität

Ebvallo® besitzt Potential zur Immunogenität. Derzeit gibt es keine Informationen, die darauf hindeuten, dass eine mögliche Immunogenität gegenüber Ebvallo® die Sicherheit oder Wirksamkeit beeinträchtigt.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Daten bei pädiatrischen Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1). Acht Patienten waren ≥ 2 bis < 6 Jahre alt, 16 Patienten waren ≥ 6 bis < 12 Jahre alt, 17 Patienten waren ≥ 12 bis < 18 Jahre alt. Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern waren denen bei Erwachsenen vergleichbar. Die Nebenwirkungen erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat- Aminotransferase und Osteomyelitis wurden nur bei pädiatrischen Patienten als schwerwiegend gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu Überdosierungen von Ebvallo® vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XL09.

Wirkmechanismus

Ebvallo® ist eine allogene, EBV-spezifische T-Zell-Immuntherapie, die auf EBV-infizierte Zellen abzielt und diese unter HLA-Restriktion eliminiert. Ebvallo® hat einen Wirkmechanismus, der demjenigen der endogenen zirkulierenden T-Zellen der Spender, von denen das Arzneimittel stammt, entspricht. Der T-Zell-Rezeptor jeder klonalen Population in Ebvallo® erkennt auf der Oberfläche von Zielzellen ein EBV-Peptid im Komplex mit einem spezifischen HLA-Molekül (das die Restriktion vermittelnde HLA-Allel) und erlaubt Ebvallo®, seine zytotoxische Aktivität gegen die EBV-infizierten Zellen auszuüben.

Pharmakodynamische Wirkungen

In mehreren klinischen Studien veränderten sich die systemischen Zytokinspiegel von IL-1β, IL-2, IL-6 und TNFα nach der Verabreichung von Ebvallo® nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

ALLELE ist eine laufende multizentrische, unverblindete, einarmige Phase-III-Studie mit 43 erwachsenen und pädiatrischen Patienten, nach Transplantation hämatopoetischer Zellen (HCT) oder eines soliden Organs (SOT) und bei denen eine vorherige Therapie keinen Erfolg gehabt hatte. Die Patienten wurden auf der Grundlage des Transplantationstyps und des Versagens der vorangegangenen Therapie für EBV+ PTLD in vorab festgelegte Kohorten eingeteilt. Die SOT- Kohorte (29 Patienten) bestand aus SOT-Patienten, bei denen eine Rituximab-Monotherapie versagt hatte (13 Patienten), und SOT-Patienten, bei denen Rituximab plus Chemothera-

pie versagt hatte (SOT-R+C, 16 Patienten). Die HCT-Kohorte (14 Patienten) bestand aus HCT-Patienten, bei denen Rituximab versagt hatte.

Geeignete Patienten hatten eine vorherige HCT oder SOT (Niere, Leber, Herz, Lunge, Pankreas, Dünndarm oder irgendeine Kombination), eine durch Biopsie nachgewiesene Diagnose eines EBV+ PTLD mit radiologisch messbarer Erkrankung und Therapieversagen von Rituximab als Monotherapie oder Rituximab in Kombination mit einer gleichzeitig oder sequenziell verabreichten Chemotherapie als Behandlung des EBV+ PTLD. Die am häufigsten verabreichte Chemotherapiekombination war Cyclophosphamid, Doxorubicinhydrochlorid, Vincristinsulfat und Prednison. Patienten mit einer Graft-versus-host Erkrankung (GvHD) des Grades ≥ 2, einer aktiven PTLD des zentralen Nervensystems (ZNS), einem Burkitt-Lymphom, einem klassischen Hodgkin-Lymphom oder einem T-Zell-Lymphom wurden ausgeschlossen. Die Patienten erhielten bis 30 Tage nach der letzten Ebvallo®-Dosis eine standardmäßige antivirale Prophylaxe. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die demographischen und anderen Baseline-Merkmale der SOT R+C- und HCT-indizierten Kohorten.

Siehe Tabelle 3

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß unabhängiger Beurteilung des onkologischen Ansprechens (IORA für Independent Oncologic Response Adjudication). Dabei wurden die Kriterien der Lugano-Klassifikation, modifiziert anhand der Kriterien für das Ansprechen von Lymphomen auf immunmodulatorische Therapien (LYRIC-Kriterien), verwendet. Die ORR wurde nach Gabe von Ebvallo® mit bis zu 2 verschiedenen HLA-Restriktionen (einmaliger Wechsel der Restriktion) bestimmt. Ebvallo® wurde für jeden Patienten aus einem vorhandenen Produktbestand auf Grundlage einer geeigneten HLA-Restriktion ausgewählt. Der Behandlungsplan bestand in der Gabe von Ebvallo® als intravenöse Injektion in einer Dosis von 2×10^6 lebensfähigen T-Zellen/kg an den Tagen 1, 8 und 15 mit anschließender Beobachtung bis Tag 35 und Beurteilung des Ansprechens etwa an Tag 28. Die Anzahl der Ebvallo®-Zyklen, die den Patienten verabreicht wurden, richtete sich nach dem Ansprechen auf die Behandlung wie in Tabelle 1 dargestellt (siehe Abschnitt 4.2). Siebzehn (39,5 %) Patienten benötigten eine Behandlung mit einer Ebvallo®-Charge mit anderer HLA-Restriktion (Wechsel der Restriktion). Von diesen 17 Patienten erhielten 15 einen Wechsel der Restriktion, 2 erhielten 2 Wechsel der Restriktion und 5 (29,4 %) Patienten erreichten ein erstes Ansprechen nach dem ersten Wechsel der Restriktion. Tabelle 4 fasst die Wirksamkeitsergebnisse der SOT R+C- und HCT-indizierten Kohorten zusammen.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Basierend auf begrenzten Daten wurden insgesamt keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und jünger beobachtet. Siebzehn Patienten waren ≥ 65 bis < 75 Jahre alt, 3 Patienten waren ≥ 75 bis < 85 Jahre alt, kein Patient war ≥ 85 Jahre alt.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit EBV+ PTLD wurden ab einem Alter von 2 Jahren mit Ebvallo® behandelt. Acht Patienten waren ≥ 2 bis < 6 Jahre alt, 16 Patienten waren ≥ 6 bis < 12 Jahre alt, 17 Patienten waren ≥ 12 bis < 18 Jahre alt. Basierend auf begrenzten Daten, stimmten die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen

Tabelle 3: Übersicht über demographische und Baseline-Merkmale in der ALLELE-Studie der SOT R+C- und HCT-indizierten Kohorten.

	Ebvallo® SOT EBV+ PTLD[a,b]	Ebvallo® HCT EBV+ PTLD[a]
	Nach Rituximab und Chemotherapie (N = 16)	Nach Rituximab (N = 14)
Alter		
Median, Jahre (Min, Max)	39,2 (16,7, 81,5)	51,9 (3,2, 73,2)
Männlich, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
ECOG-Score (Alter ≥ 16)[c]		
Patienten in der Altersgruppe	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Fehlend	1 (6,3)	0
Lansky-Score (Alter < 16)[c]		
Patienten in der Altersgruppe	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
Erhöhte LDH (Alter ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
PTLD-adaptierter prognostischer Index[d] (Alter ≥ 16), n (%)		
Niedriges Risiko	1 (6,3)	1 (7,7)
Intermediäres Risiko	6 (37,5)	6 (46,2)
Hohes Risiko	8 (50,0)	6 (46,2)
Nicht bekannt	1 (6,3)	0
PTLD-Morphologie/Histologie, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Andere[e]	4 (25,0)	3 (21,4)
Plasmoblastisches Lymphom	2 (12,5)	1 (7,1)
Extranodale Erkrankung	13 (81,3)	9 (64,3)
Vorherige Therapien		
Mediane Anzahl von vorherigen systemischen Therapien (Min, Max)	2.0 (1, 5)	1.0 (1, 4)
Rituximab-Monotherapie, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituximab-Monotherapie als erste Behandlungslinie, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Chemotherapie-haltiges Regime[f], n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV+ PTLD = Epstein-Barr-Virus-positive Posttransplantations- lymphoproliferative Erkrankung; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HCT = hämatopoetische Zelltransplantation; LDH = Laktatdehydrogenase; Max = Maximum; Min = Minimum; SOT = Solide Organtransplantation; SOT R+C = SOT-Patienten, bei denen Rituximab plus Chemotherapie versagt hatte.

[a] Die Patienten erhielten mindestens eine Dosis Ebvallo®.

[b] SOT-Typen umfassten Transplantationen von Nieren, Herz, Leber, Lunge, Pankreas, Darm und mehreren Organen.

[c] Die Prozentzahlen für den ECOG- und Lansky-Score basieren auf der Anzahl der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe.

[d] Das Krankheitsrisiko bei PTLD-Patienten wurde bei der Baseline-Beurteilung mit dem PTLD-adaptierten prognostischen Index (unter Berücksichtigung von Alter, ECOG-Score und LDH-Serumkonzentration) bestimmt.

[e] Morphologien, die nicht eindeutig als DLBCL oder plasmoblastisches Lymphom eingeteilt werden konnten, wurden unter „Andere“ gefasst und standen im Einklang mit PTLD.

[f] Die Chemotherapie-Protokolle konnten auch in Kombination mit Rituximab oder anderen immuntherapeutischen Wirkstoffen verabreicht worden sein.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse in der ALLELE-Studie der SOT R+C- und HCT-indizierten Kohorten.

	Ebvallo® SOT EBV+ PTLD[a]	Ebvallo® HCT EBV+ PTLD[a]
	Nach Rituximab und Chemotherapie (N = 16)	Nach Rituximab (N = 14)
Objektive Ansprechrate[b, c], n (%) **95 %-KI**	9 (56,3) 29,9, 80,2	7 (50,0) 23,0, 77,0
Bestes Gesamtansprechen[c], n (%)		
Komplette Remission	5 (31,3)	6 (42,9)
Partielle Remission	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabile Erkrankung	0	3 (21,4)
Krankheitsprogression	4 (25,0)	2 (14,3)
Nicht auswertbar	3 (18,8)	2 (14,3)
Zeit bis zum Ansprechen[c] (erstes vollständiges Ansprechen oder Teilansprechen)		
Mediane (Min, Max) Zeit bis zum Ansprechen, Monate	1,1 (0,7, 4,1)	1,0 (1,0, 4,7)
Ansprechdauer[c]		
Mediane (Min, Max) Beobachtungsdauer bis zum Ansprechen, Monate	2,3 (0,8, 9,3)	15,9 (1,3, 23,3)
Mediane DOR, Monate (95 %-KI)	15,2 (0,8, 15,2)	23,0 (15,9; n. s.).
Patienten mit dauerhaftem Ansprechen (DOR > 6 Monate), n	4	6
Mediane Dauer des vollständigen Ansprechens, Monate (95 %-KI)	14,1 (6,8, n. s.)	23,0 (15,9, n. s.)

KI = Konfidenzintervall; DOR = Ansprechdauer; EBV+ PTLD = Epstein-Barr-Virus-positive Posttransplantations- lymphoproliferative Erkrankung; HCT = hämatopoetische Zelltransplantation; KM = Kaplan-Meier; Max = Maximum; Min = Minimum; n. s. = nicht schätzbar; SOT = Solide Organtransplantation; SOT R+C = SOT-Patienten, bei denen Rituximab versagt hatte

[a] Die Patienten erhielten mindestens eine Dosis Ebvallo®.

[b] Die objektive Ansprechrate war der Anteil der Patienten, bei denen ein Ansprechen (Komplette Remission oder partielle Remission) erzielt wurde.

[c] Ansprechen gemäß unabhängiger Beurteilung des onkologischen Ansprechens (IORA).

Patienten mit denen bei Erwachsenen überein.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Ebvallo® in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zur Behandlung der Epstein-Barr-Virus-assoziierten lymphoproliferativen Posttransplantationsstörung aufgeschoben (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Anwendung).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen" zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Verabreichung von Ebvallo® zeigen die zirkulierenden EBV-gerichteten zytotoxischen T-Lymphozyten einen medianen Anstieg um das 1,33-fache vom Ausgangswert bis zur maximalen Expansion. Responder zeigen einen medianen Anstieg um das 1,74-fache, während Non-Responder eine mediane Abnahme um das 0,67-fache aufweisen. Der spezifische Zeitpunkt dieser Zunahme ist bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich; es hat sich jedoch gezeigt, dass die maximale Zunahme mit dem Ansprechen auf Ebvallo® korreliert.

Ebvallo® ist ein *ex vivo* expandiertes T-Zell-Produkt, welches nicht genetisch modifiziert ist. Aufgrund der Art und des Verwendungszwecks des Produkts sind herkömmliche Studien zur Absorption, Verteilung, Verstoffwechselung und Ausscheidung nicht anwendbar.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tabelecleucel wurde bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Der Einfluss von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Tabelecleucel wird jedoch als sehr unwahrscheinlich angesehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ebvallo® besteht aus menschlichen T-Zellen, die nicht genetisch modifiziert werden. Deshalb lassen sich die toxikologischen Eigenschaften des Produkts beim Menschen durch *In-vitro*-Verfahren und Studien an *Ex-vivo*-Modellen oder *In-vivo*-Modellen nicht genau bewerten oder vorhersagen.
Entsprechend wurden keine konventionellen Studien zur Toxikologie, Kanzerogenität, Genotoxizität, Mutagenität oder Reproduktionstoxikologie mit Ebvallo® durchgeführt.
Studien an Tiermodellen mit Immundefekt und EBV+ PTLD lieferten nach Gabe von Ebvallo®- Einzeldosen keine offensichtlichen Hinweise auf Toxizität (z. B. Aktivitätsverlust oder Gewichtsabnahme).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dimethylsulfoxid, Humanes Serumalbumin, Phosphatgepufferte Kochsalzlösung

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

7 Jahre bei Lagerung in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ –150 °C. Das Herstellungsdatum der Arzneimittelcharge ist auf der Durchstechflasche angegeben. Das Verfalldatum ist auf dem Chargeninformationsblatt und dem Umkarton angegeben.

Das Arzneimittel soll innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses aufgetaut und verdünnt werden. Die Verabreichung muss innerhalb von 3 Stunden nach Beginn des Auftauens abgeschlossen sein (siehe Abschnitt 6.6).

Nach vollständigem Auftauen und Verdünnung bei Raumtemperatur zwischen 15 °C bis 25 °C lagern. Das Produkt vor Licht schützen. Nicht erneut einfrieren. Nicht bestrahlen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Der Umkarton mit Ebvallo® muss bis unmittelbar vor der Vorbereitung für die Verabreichung in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ –150 °C gelagert werden. Das zur Verfügung gestellte Flüssigstickstoffdampf-Transportbehältnis kann die angemessene Temperatur vom Verschluss des Behältnisses bis zur geplanten Gabe aufrechterhalten. Die Temperatur sollte regelmäßig überwacht werden. Drei Temperaturabweichungen bis auf –80 °C sind zulässig.

Ebvallo® enthält 10 % DMSO. Ebvallo® sollte dem Patienten so bald wie möglich nach dem Auftauen injiziert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ebvallo® wird in 2 ml-Durchstechflaschen aus Cyclo-Olefin-Copolymer mit einem Verschluss aus thermoplastischem Elastomer geliefert, die 1 ml entnehmbares Volumen an Zelldispersion enthalten.

Der Umkarton enthält eine variable Anzahl von Durchstechflaschen (zwischen 1 Durchstechflasche und 6 Durchstechflaschen) je

nach der für den Patienten erforderlichen Dosis.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige von Gesundheitsberufen müssen bei der Handhabung von Ebvallo® geeignete Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille) treffen, um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Verabreichung

Die Identität des Patienten muss mit der Patientenidentifikation (PFPIN und Patienten ID der Einrichtung) auf dem begleitenden Chargeninformationsblatt und dem Umkarton von Ebvallo® übereinstimmen. Der Produkt-Patienten-Abgleich muss durch Abgleich der Informationen auf dem Chargeninformationsblatt mit 1) dem Umkarton (Übereinstimmung von PFPIN und FDP-Nummer) und 2) dem Etikett auf der Durchstechflasche (Übereinstimmung von Chargennummer und Spender-ID) erfolgen. Wenn die Identität des Patienten nicht mit dem Produkt-Patienten-Abgleich übereinstimmt, darf Ebvallo® nicht vorbereitet oder verabreicht werden. Stellen Sie vor dem Auftauen sicher, dass die erforderlichen Dosisberechnungen abgeschlossen sind (siehe Abschnitt 4.2), alle für die Zubereitung der Dosis erforderlichen Materialien zur Verfügung stehen und der Patient vor Ort ist und klinisch untersucht wurde.

Für die Vorbereitung benötigte Materialien

- Sterile Spritzen:
  - Dosierspritze (wählen Sie eine Spritze, die groß genug ist, um das erforderliche Volumen an Verdünnungsmittel [siehe *Vorbereitung des Verdünnungsmittels*] und Zelldispersion aufzunehmen)
  - Spritze für das Aufziehen des Produkts [wählen Sie eine Spritze, mit der das berechnete, erforderliche Volumen an Zelldispersion (siehe Abschnitt 4.2) adäquat gemessen werden kann und die groß genug ist, um dieses Volumen aufzunehmen]
- Verdünnungsmittel (sterile, nicht-pyrogene Multielektrolyt-Injektionslösung vom Typ I mit pH 7,4)
- Aseptische Materialien zur Überführung des Produkts (ungefilterte 18-Gauge-Spritzennadeln, Luer-Lock-Adapter, Luer-Lock-Kappe)

Vorbereitung des Verdünnungsmittels

- Wählen Sie das adäquate Volumen an Verdünnungsmittel (30 ml bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg; 50 ml bei Patienten mit einem Körpergewicht von > 40 kg).
- Ziehen Sie das gewählte Volumen an Verdünnungsmittel unter aseptischen Bedingungen in die Dosierspritze auf.

Auftauen

- Mit dem Auftauprozess von Ebvallo® kann begonnen werden, sobald der Patient vor Ort ist und klinisch untersucht wurde.
- Entnehmen Sie den Umkarton aus der Dampfphase des Flüssigstickstoffs ≤ –150 °C.
- Die gefrorene(n) Ebvallo®-Durchstechflasche(n) sollte(n) während des Auftauprozesses in einem sterilen Beutel aufbewahrt werden, um sie vor Kontamination zu schützen und bei 37 °C aufrecht in einem Wasserbad oder einer Trockenauftaukammer aufgetaut werden.
- Dokumentieren Sie die Uhrzeit des Beginns des Auftauprozesses. Schwenken Sie die Durchstechflasche(n) mit dem Produkt während des Auftauens vorsichtig, bis sie gemäß Inspektion vollständig aufgetaut sind (etwa 2,5 bis 15 Minuten). Das Produkt soll direkt nach dem vollständigen Auftauen aus dem zum Auftauen verwendeten Gerät entfernt werden.
- Die Zubereitung der Dosis muss innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses beendet sein.
- Aufgetautes und zubereitetes Produkt darf nicht erneut eingefroren werden. Nicht bestrahlen.

Verdünnung und Zubereitung der Dosis

- Invertieren Sie die Durchstechflasche(n) mehrmals, bis die Zelldispersion durchmischt ist.
- Ziehen Sie mit einer 18G-Kanüle ohne Filter unter aseptischen Bedingungen das erforderliche Volumen an Zelldispersion aus der/den Durchstechflasche(n) in die für das Aufziehen verwendete Spritze auf (siehe Abschnitt 4.2).
- Überführen Sie die Zelldispersion unter aseptischen Bedingungen aus der für das Aufziehen verwendeten Spritze in die Dosierspritze (in die zuvor das Verdünnungsmittel gefüllt wurde). Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt in die für das Aufziehen des Produktes verwendeten Spritze überführt wurde.
- Inspizieren Sie das verdünnte Ebvallo® in der Dosierspritze: die Zelldispersion sollte durchscheinend und leicht nebelig sein. Bei Auftreten sichtbarer Klumpen die Lösung weiter vorsichtig mischen. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Mischen auflösen.
- Achten Sie darauf, dass Ebvallo® während der Zubereitung und Verabreichung Raumtemperatur zwischen 15 °C bis 25 °C behält. Die Zubereitung der Dosis muss innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses beendet sein. Die Verabreichung muss innerhalb von 3 Stunden nach Beginn des Auftauprozesses beendet sein. Ebvallo enthält 10 % DMSO. Ebvallo sollte dem Patienten so bald wie möglich nach dem Auftauen injiziert werden.

Maßnahmen bei versehentlicher Exposition

Bei versehentlicher Exposition sind die lokalen Leitlinien für den Umgang mit Materialien humanen Ursprungs zu befolgen. Diese können ein Waschen der kontaminierten Haut und das Ablegen von kontaminierter Kleidung umfassen. Arbeitsflächen und Materialien, die potenziell mit Ebvallo® in Kontakt gekommen sind, müssen mit geeigneten Desinfektionsmitteln dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliche Materialien, die mit Ebvallo® in Kontakt gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), müssen im Einklang mit den lokalen Leitlinien für den Umgang mit Materialien humanen Ursprungs als potenziell infektiöse Abfälle zu behandelt und entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1700/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt